

⑨日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報 (A)

昭54—70232

⑬Int. Cl.²
C 07 C 93/14

識別記号 ⑭日本分類
16 C 46

庁内整理番号 ⑮公開 昭和54年(1979)6月5日
7248—4H

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑯光学活性ベンジルアルコール誘導体の製法

⑰発明者 入江邦彦

川口市朝日5—13—5

⑱特 願 昭52—137037

⑲出 願 人 田辺製薬株式会社

⑳出 願 昭52(1977)11月14日

大阪市東区道修町3丁目21番地

㉑発明者 野口勝通

㉒代理人 弁理士 中嶋正二

北本市大字下石戸下703番地3

- 2 -

明 細 書

発明の名称

光学活性ベンジルアルコール誘導体の製法

特許請求の範囲

光学活性4—アセトキシフェニルグリシンをホルミル化して光学活性N—ホルミル—4—アセトキシフェニルグリシンを得。次いでこの化合物とN—ベンジル—3,4—ジメトキシフェネチルアミンとを縮合反応させ、得られる光学活性N—ホルミル—N'—ベンジル—N'—(3,4—ジメトキシフェネチル)—4—アセトキシフェニルグリシンアミドを部分加水分解反応に付して光学活性N'—ベンジル—N'—(3,4—ジメトキシフェネチル)—4—ヒドロキシフェニルグリシンアミドを得。この化合物を鉍酸塩とした後にアセチル化して光学活性N'—ベンジル—N'—(3,4—ジメトキシフェネチル)—4—アセトキシフェニルグリシンアミドを得。この化合物をジアゾ化反応に付した後にアセチル化し、得られる光学活性N—ベンジル—N—(3,4—ジメトキシフェネチル)—O—アセ

チル—4—アセトキシマンデル酸アミドを還元反応に付して光学活性α—(N—ベンジル—3,4—ジメトキシフェネチルアミノメチル)—4—ヒドロキシベンジルアルコールを得。この化合物を接触還元反応に付することを特徴とする光学活性α—(3,4—ジメトキシフェネチルアミノメチル)—4—ヒドロキシベンジルアルコールの製法。

発明の詳細な説明

本発明は強力な持続性強心作用を有する光学活性α—(3,4—ジメトキシフェネチルアミノメチル)—4—ヒドロキシベンジルアルコールの新規製法に関する。

本発明によれば、光学活性α—(3,4—ジメトキシフェネチルアミノメチル)—4—ヒドロキシベンジルアルコール(I)は、光学活性4—アセトキシフェニルグリシン(II)を出発原料とし、この化合物をホルミル化して光学活性N—ホルミル—4—アセトキシフェニルグリシン(III)を得。次いでこの化合物とN—ベンジル—3,4—ジメトキシフェネチルアミン(IV)とを縮合反応させ、得られる光学活

性 N-ホルミル-N'-ベンジル-N- (3,4-ジメトキシフェネチル) -4-アセトキシフェニルグリシンアミド (M) を部分加水分解反応に付して光学活性 N'-ベンジル-N- (3,4-ジメトキシフェネチル) -4-ヒドロキシフェニルグリシンアミド (VI) を得。この化合物を鉍酸塩とした後にアセチル化して光学活性 N'-ベンジル-N- (3,4-ジメトキシフェネチル) -4-アセトキシフェニルグリシンアミド (VII) を得。この化合物をジアゾ化反応に付した後にアセチル化し、得られる光学活性 N-ベンジル-N- (3,4-ジメトキシフェネチル) -O-アセチル-4-アセトキシマンデル酸アミド (VIII) を還元反応に付して光学活性 α- (N-ベンジル-3,4-ジメトキシフェネチルアミノ) メチル-4-ヒドロキシベンジルアルコール (IX) を得。この化合物を接触還元反応に付すことにより、目的化合物 (I) を得ることができる。

以下、本発明方法を詳しく説明する。

第一工程のホルミル化反応は、原料化合物 (II) とホルミル化剤とを溶媒の存在下もしくは非存在

特開 昭54-70232 号

下に反応させることにより実施できる。ホルミル化剤としては、たとえばギ酸と酢酸との混合水物などが適当である。反応は冷却下にてスムーズに進行し、高収率にて化合物 (III) を得ることができる。

第二工程の縮合反応は、まず適当な溶媒中で化合物 (III) を活性エステル化剤と反応させて化合物 (IV) の活性エステルを得。ついでこのエステルとアミン (IV) とを反応させることにより実施するのが好ましい。活性エステル化剤としては、たとえばイソブチルクロロカーボネート等があげられる。反応は冷却下に、特に好ましくは約 -30℃ にてスムーズに進行し、好収率にて化合物 (V) を製することができる。

第三工程の部分加水分解反応は、この種の反応の常法に従い、例えば適当な溶媒中で化合物 (V) と塩化水素を20%含有するメタノールとを接触処理することにより実施できる。反応は室温にてスムーズに進行し、脱アセチル化及び脱ホルミル化をうけた化合物 (VI) を収率よく得ることができる。

る。

第四工程のアセチル化反応は、所謂選択的アセチル化であって、まず、化合物 (VI) のアミノ基を鉍酸塩とすることによって保護し、次いでアセチル化剤と反応させて実施するのが適当である。前記鉍酸塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩等があげられ、また、アセチル化剤の例としては、たとえばアセチルクロリドが好適に使用できる。反応は室温にてスムーズに進行し、定量的に化合物 (VII) を得ることができる。

第五-a 工程のジアゾ化反応は、適当な溶媒中で化合物 (VII) と亜硝酸とを反応させることにより実施することができる。亜硝酸は、たとえば反応容器中で亜硝酸ソーダと酢酸とを反応させて製し、直ちに使用するのが好ましい。反応は室温にてスムーズに進行し、光学活性 N-ベンジル-N- (3,4-ジメトキシフェネチル) -O-アセチル-4-ヒドロキシマンデル酸アミド (推定) を得ることができる。尚、本工程で一部ラセミ化が生起する。

第五-b 工程のアセチル化反応は、上記ジアゾ化反応で製したマンデル酸アミド誘導体をアセチル化剤と反応させることにより実施できる。アセチル化剤としては無水酢酸、アセチルクロリド等をあげることができる。また、反応溶媒としてピリジン等を使用すれば反応が促進され好都合である。反応は冷時乃至熱時スムーズに進行し、収率よく化合物 (VIII) を得ることができる。

第六工程の還元反応は、適当な溶媒中で化合物 (VIII) と還元剤とを反応させて実施することができる。還元剤としては、たとえばリチウムアルミニウムヒドリド、アラン、ジボラン等が使用できる。反応は熱時好適に進行し、化合物 (IX) を製することができる。

最終工程の接触還元反応は、この種の反応の常法に従い、適当な溶媒中で接触還元触媒の存在下に化合物 (IX) と水素ガスとを接触させることにより実施できる。前記触媒としては例えばパラジウム・カーボン、酸化白金等があげられる。反応は常温常圧乃至加温加圧下にスムーズに進行し、収

率よく目的化合物(1)を得る。

実施例

(1) D-4-アセトキシフェニルグリシン 10 g, ギ酸 20 ml 及び無水酢酸 20 ml の混液を 10℃ 以下に冷却し, 5 時間反応させる。反応後, 析出物をろ取し, イソプロピルエーテルで洗浄すれば, D-N-ホルミル-4-アセトキシフェニルグリシンを白色粉末として 10.15 g 得る。収率 89.8%。

本品はイソプロパノールより再結晶すれば mp. 184~185℃ を示す。

$[\alpha]_D^{25} - 214.9^\circ$ (C = 1.089, エタノール)

$IR \nu_{max}^{NaCl} (cm^{-1})$: 3380, 1760, 1720

(2) 本品 1.19 g のテトラヒドロフラン (以下, THF と称す) 20 ml 溶液に, N-メチルモルホリン 0.5 g を加え, これを -30℃ に冷却し, そこへイソブチルクロロカーボネート 0.68 g の THF 5 ml 液を約 10 分を要して滴下する。滴下後, 同温にて更に 35 分かくはんする。つぎに, N-ベンジル-3,4-ジメトキシフェネチルアミン 1.35 g の THF 5 ml 液を約 20 分を要して滴下し, 更に同温

本品は, イソプロパノールより再結晶すれば, 微針状品にして, mp. 143~144℃ を示す。

$[\alpha]_D^{25} + 20.9^\circ$ (C = 1.186, メタノール)

$IR \nu_{max}^{NaCl} (cm^{-1})$: 3550, 3440, 3310, 3270, 1650

元素分析値 $C_{20}H_{22}O_4N_2$

計算値: C, 71.17; H, 6.92; N, 6.42

実験値: C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66

(4) 本品を常法により塩酸塩となし, その 7.0 g を酢酸 65 ml に加える。更に, そこへアセチルクロリド 25 ml を加え, 室温にて 18 時間かくはんする。反応液より酢酸及び過剰のアセチルクロリドを減圧留去し, 残査にエタノールを加えよくませた後, 減圧下にエタノールを留去する。粗製の D-N'-ベンジル-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4-アセトキシフェニルグリシンアミド塩酸塩を油として 7.75 g 得る。定量的。

$[\alpha]_D^{25} - 13.3^\circ$ (メタノール)

$IR \nu_{max}^{NaCl} (cm^{-1})$: 1758, 1735, 1640

Mass m/e : 462 (M⁺)

(5) 本品 7.6 g [(4) で得た粗製品] の酢酸 50 ml 溶

液にて 1 時間かくはんして反応を終る。反応液を水に注ぎ, 酢酸エチルで抽出し, 抽出液を水洗乾燥後, 溶媒を留去し, 残査の油 (約 2.3 g) を活性炭処理すれば, D-N'-ホルミル-N'-ベンジル-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4-アセトキシフェニルグリシンアミドを淡黄色油として 1.83 g 得る。収率 74.7%。

$[\alpha]_D^{25} - 28.8^\circ$ (C = 1.14, メタノール)

$IR \nu_{max}^{NaCl} (cm^{-1})$: 3400, 1750, 1680, 1640

(3) 本品 9.6 g, 塩化水素を 20% 含有するメタノール 40 ml 及びメタノール 100 ml の溶液を室温にて約 4 時間かくはんする。反応液よりメタノールを減圧留去し, 残査を水にとかし, この水溶液を酢酸エチルで洗浄後, アンモニア水で液性をアルカリ性となす。分離する油を酢酸エチルで抽出し, 水洗, 乾燥後溶媒を留去し, 残査の結晶をエタノール・イソプロピルエーテル混液で洗浄すれば, D-N'-ベンジル-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4-ヒドロキシフェニルグリシンアミドを 5.85 g 得る。収率 72%。

液に酢酸ナトリウム 2 g を加えてしばらくかくはん後 (食塩が析出する), 内温 12~17℃ にて亜硝酸ナトリウム 1.4 g を少量宛添加し, 続いて 3 時間反応させる。一夜室温放置後, 酢酸を減圧留去し, 残査に水を加え酢酸エチルで抽出する。抽出液を水洗乾燥後溶媒を留去して, 粗製の N-ベンジル-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-O-アセチル-4-ヒドロキシマンデル酸アミド (推定) を油として 6.67 g を得る。

本品をピリジン 50 ml にとかし, これに無水酢酸 6 ml を加え, 室温にて 3 時間反応させる。反応液より減圧下ピリジンを留去し, 残査 (油にして 6.9 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離すれば, 粗製の N-ベンジル-N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-O-アセチル-4-アセトキシマンデル酸アミドを油として 4.43 g 得る。通算収率 57.3%。

Mass m/e : 505 (M⁺)

$[\alpha]_D^{25} - 6.4^\circ$ (メタノール)

$IR \nu_{max}^{NaCl} (cm^{-1})$: 1750, 1640

(6) 本品 4.3 g の THF 50 ml 溶液を、リチウムアルミニウムヒドريد 2 g の THF 100 ml 混液へ滴下し、続いて 17 時間かくはん還流する。反応物を水で分解し、少量の酢酸を加え、酢酸エチルで抽出する。抽出層を水洗乾燥後溶媒を留去すれば、粗製の α - (N - ベンジル - 3,4 - ジメトキシフェネチルアミノメチル) - 4 - ヒドロキシベンジルアルコールを油として 3.37 g 得る。

本品をエタノール 40 ml 及び 10% 塩酸 1 ml の混液にとかし、10% パラジウム・炭素 0.5 g を加え、水素気流中常温常圧でしんとうする。約 200 ml の水素を吸収して反応がおわる。反応液より触媒をろ去し、ろ液よりエタノールを留去し、残査の油を水にとかし、重曹水を加えてアルカリ性となし、クロロホルムで抽出する。抽出層を乾燥後溶媒を留去すれば、油 1.87 g が得られる。本品をイソプロパノール・イソプロピルエーテル混液で処理すれば、 ℓ - α - (3,4 - ジメトキシフェネチルアミノメチル) - 4 - ヒドロキシベンジルアルコールを白色固体として 1.4 g 得る。通算収率

52%。

本品は、メタノールより再結晶すればプリズム品にして、mp. 146 ~ 147 °C を示す。

$[\alpha]_D^{20} = -10.3^\circ$ (C = 1.11, メタノール)

元素分析値: $C_{18}H_{21}O_4N$

計算値: C, 68.12; H, 7.31; N, 4.41

実験値: C, 67.95; H, 7.30; N, 4.39

本品の光学純度は 36.8% である。

(ℓ - α - (3,4 - ジメトキシフェネチルアミノメチル) - 4 - ヒドロキシベンジルアルコールの純品は、mp. 166 °C (分解) にして、 $[\alpha]_D^{20} = 28^\circ$ (C = 1, メタノールを示す。)

代理人 井理士 中 嶋 正 二

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

Laid-Open Publication Date: June 5, 1979

Application No. 52-137037

Filing Date: November 14, 1977

Inventors: M. Noguchi et al.

Applicant: Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

SPECIFICATION

Title of the Invention

PRODUCTION METHOD OF OPTICALLY ACTIVE BENZYL ALCOHOL DERIVATIVES

Claim

A method for producing optically active α -(3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol, wherein:

optically active 4-acetoxyphehylglycine is formylated to obtain optically active N-formyl-4-acetoxyphehylglycine; the obtained compound and N-benzyl-3,4-dimethoxyphenethylamine are condensed;

the obtained optically active N-formyl-N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-acetoxyphehylglycinamide is subjected to partial hydrolysis to obtain optically active N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-hydroxyphehylglycinamide;

the obtained compound is made to mineral acid salt and then acetylated to obtain optically active N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-acetoxyphehylglycinamide;

the obtained compound is subjected to diazotization and then acetylated;

obtained optically active N-benzyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-O-acetyl-4-acetoxy mandelic acid amide

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

is reduced to obtain optically active α -(N-benzyl-3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol; and the obtained compound is subjected to catalytic reduction.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a novel method for producing optically active α -(3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol, which has powerful and long lasting cardiotonic action.

According to the present invention, the optically active α -(3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol [I] is obtained as follows. Optically active 4-acetoxyphenylglycine [II] is used as a starting material and is formylated to obtain optically active N-formyl-4-acetoxyphenylglycine [III]. Then, the obtained compound and N-benzyl-3,4-dimethoxyphenethylamine [IV] are condensed to obtain optically active N-formyl-N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-acetoxyphenylglycinamide [V]. The obtained compound is subjected to partial hydrolysis to give optically active N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-hydroxyphenylglycinamide [VI]. Next, the compound is made to mineral acid salt and then acetylated to obtain optically active N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-acetoxyphenylglycinamide [VII]. The compound is subjected to diazotization and then acetylated. The obtained optically active N-benzyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-O-acetyl-4-acetoxy mandelic acid amide [VIII] is reduced to obtain optically active α -(N-benzyl-3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol [IX]. Then, the obtained compound is subjected to catalytic reduction. Thus, the target compound [I] can be obtained.

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

Hereinafter, the method of the present invention will be described in detail.

Formylation in the first step can be performed by reacting the starting compound [II] with a formylating agent in the presence or the absence of a solvent. A suitable formylating agent may be, for example, a mixed anhydride of formic acid and acetic acid. The reaction proceeds smoothly even when cooled. Thus, compound [III] can be obtained in a high yield.

Condensation in the second step is preferably performed by first reacting compound [III] with an active esterifying agent in a suitable solvent to obtain an active ester of compound [III] and then reacting the ester with amine [IV]. The active esterifying agent may be, for example, isobutyl chlorocarbonate or the like. The reaction proceeds smoothly when cooled, preferably at about -30°C . Thus, compound [V] is obtained in a high yield.

Partial hydrolysis in the third step can be performed, for example, in accordance with the usual method of such a reaction, by placing compound [V] in contact with methanol containing 20% hydrogen chloride in a suitable solvent. The reaction proceeds smoothly even at room temperature. Thus, compound [VI] which is deacetylated and deformylated can be obtained in a high yield.

Acetylation in the fourth step is so-called selective acetylation. It is suitable to be performed by first making the amino group of compound [VI] into a mineral acid salt for protection, then reacting the compound with an acetylating agent. The mineral acid salt may be, for example, hydrochloride, sulfate or the like. As an example

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

of the acetylating agent, acetylchloride may be preferably used. The reaction proceeds smoothly even at room temperature. Compound [VII] can be obtained in a quantitative yield.

Diazotization in substep a of the fifth step can be performed by reacting compound [VII] with nitrous acid in a suitable solvent. It is preferable to produce a nitrous acid by reacting a sodium nitrite with acetic acid in a reaction container, for example, and using it immediately. The reaction proceeds smoothly at room temperature. Thus, optically active N-benzyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-O-acetyl-4-hydroxy mandelic acid amide (deduced) can be obtained. In this step, racemization partially occurs.

Acetylation in substep b of the fifth step can be performed by reacting the mandelic acid amide derivative prepared in the above diazotization step with an acetylating agent. The acetylating agent may be acetic anhydride, acetylchloride, or the like. The use of pyridine as a reaction solvent is preferable because it accelerates the reaction. The reaction proceeds smoothly from cooled temperature to heated temperature. Compound [VIII] can be obtained in a high yield.

Reduction in the sixth step can be performed by reacting the compound [VIII] with a reducing agent in a suitable solvent. As the reducing agent, for example, lithium aluminum hydride, alane, diborane or the like may be used. The reaction proceeds best when heated. Thus, compound [IX] can be produced.

Catalytic reduction in the final step can be performed by contacting compound [IX] with hydrogen gas in

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

the presence of a catalytic reduction catalyst in a suitable solvent in accordance with the usual method of such a reaction. The catalyst may be, for example, palladium/carbon, platinum oxide or the like. The reaction proceeds smoothly from ambient temperature and atmospheric pressure to warmed temperature and high pressure. Thus, target compound [I] is obtained in a high yield.

Examples

(1) A solution of 10 g of D-4-acetoxypheylglycine, 20 ml of formic acid, and 20 ml of acetic anhydride was cooled to 10°C or lower and reacted for 5 hours. After the reaction, the precipitate was collected by filtration and washed with isopropyl ether to obtain 10.15 g of D-N-formyl-4-acetoxypheylglycine as white powder. The yield was 89.8%.

The product exhibits mp. 184-185°C (decomposition) after recrystallization from isopropanol.

$[\alpha]_D^{20}$ -214.9° (C=1.089, ethanol)

IR(Nujol) ν_{\max} (cm⁻¹): 3380, 1760, 1720.

(2) 0.5 g of N-methylmorpholine was added to a solution of 1.19 g of the above product in 20 ml of tetrahydrofuran (hereinafter, referred to as THF), and the mixture was cooled to -30°C. A solution of 0.68 g of isobutyl chlorocarbonate in 5 ml of THF was added dropwise thereinto over about 10 minutes. The mixture was then stirred at the same temperature for another 35 minutes. A solution of 1.35 g of N-benzyl-3,4-dimethoxyphenethylamine in 5 ml of THF was added dropwise into this solution over 20 minutes. The mixture was stirred for another 1 hour at the same temperature to finish the reaction. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

acetate. The extracted layer was washed with water and dried, and then the solvent was evaporated. The oil residue (about 2.3 g) was treated with activated carbon and 1.83 g of D-N-formyl-N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-acetoxyphehyglycinamide was obtained as a light yellow oil. The yield was 74.7%.

 $[\alpha]_D^{20} -28.8^\circ$ (C=1.14, methanol)IR(liq) ν_{max} (cm⁻¹): 3400, 1750, 1680, 1640.

(3) A solution of 9.6 g of the above product, 40 ml of methanol containing hydrogen chloride by 20% and 100 ml of methanol was stirred at room temperature for about 4 hours. Methanol was removed from the reaction solution under reduced pressure. The residue was dissolved in water. The aqueous solution was washed with ethyl acetate and alkalified with aqueous ammonia. An oil separating out was extracted with ethyl acetate, washed with water and dried. Then, the solvent was evaporated. The residue crystals were washed with a mixed solution of ethanol and isopropyl ether and 5.85 g of D-N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-hydroxyphenylglycinamide was obtained. The yield was 72%.

The product exhibits fine needle crystals and mp. 143-144°C (decomposition) after recrystallization with isopropanol.

 $[\alpha]_D^{27} +20.9^\circ$ (C=1.186, methanol)IR(Nujol) ν_{max} (cm⁻¹): 3550, 3440, 3310, 3270, 1650.Anal. Calcd. for C₂₅H₂₈O₄N₂: C, 71.17; H, 6.92; N, 6.42

Found: C, 71.41; H, 6.71; N, 6.66

(4) The above product was made into hydrochloride by the usual method and 7.0 g thereof was added to 65 ml of acetic acid. Further, 25 ml of acetylchloride was added

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

thereto, and stirred at room temperature for 18 hours. Acetic acid and excess acetylchloride were removed from the reaction solution under reduced pressure. Ethanol was added to the residue and mixed thoroughly. Then, ethanol was removed under reduced pressure. Thus, 7.75g of crude D-N'-benzyl-N'-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-acetoxyphe-nylglycinamide hydrochloride was obtained as an oil. The yield was quantitative.

 $[\alpha]_D^{28} -13.3^\circ$ (methanol)IR(11q) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1758, 1735, 1640.

Mass m/e: 462 (M')

(5) 2 g of sodium acetate was added to a solution of 7.6 g of the above product [crude product obtained in (4)] in 50 ml of acetic acid and stirred while salt was precipitated. 1.4 g of sodium nitrite was added in small portions at an inner temperature of 12-17°C, and reacted for 3 hours. At room temperature overnight, the acetic acid was removed under reduced pressure. Water was added to the residue and extracted with ethyl acetate. The extracted layer was washed with water and then dried. Next, the solvent was evaporated. Thus, 6.67 g of crude N-benzyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-O-acetyl-4-hydroxy mandelic acid amide (deduced) was obtained as an oil.

The above product was dissolved in 50 ml of pyridine and 6 ml of acetic anhydride was added thereto. Then, the mixture was reacted at room temperature for 3 hours. Pyridine was removed from the reactant mixture under reduced pressure. The residue (6.9 g as an oil) was separated by silica gel chromatography. Thus, 4.43 g of crude N-benzyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-O-acetyl-4-acetoxy mandelic acid amide was obtained as an oil.

The overall yield was 57.3%.

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

Mass m/e: 505 (M⁺) $[\alpha]_D^{25} -6.4^\circ$ (methanol)IR(lig)v_{max}(cm⁻¹): 1750, 1640.

(6) A solution of 4.3 g of the above product in 50 ml of THF was added dropwise to a 100 ml THF mixed solution of lithium aluminum hydride 2g. Then, the mixture was stirred under reflux for 17 hours. The reactants were decomposed with water. A small amount of acetic acid was added thereto and extracted with ethyl acetate. The extracted layer was washed with water and then dried. Next, the solvent was evaporated. Thus, 3.37 g of crude α -(N-benzyl-3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol was obtained as an oil.

The above product was dissolved in a mixed solution of 40 ml of ethanol and 1 ml 10% hydrochloric acid. 0.5 g of 10% palladium/carbon were added thereto. The mixture was shaken at ambient temperature and atmospheric pressure in a stream of hydrogen. The reaction finished when about 200 ml of hydrogen was absorbed. The catalyst was filtered out from the reactant mixture. Ethanol was evaporated from the filtrate. The oil of the residue was dissolved in water and alkalified by adding aqueous sodium bicarbonate. The resultant solution was extracted with chloroform. After the extracted layer was dried, the solvent was evaporated. Thus, 1.87 g of oil was obtained. The product was treated with a mixed solution of isopropanol and isopropyl ether to obtain 1.4 g of 1- α -(3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol as a white solid. The overall yield was 52%.

The product exhibits prism shaped crystals, and mp. of 146-147°C after two-time recrystallization from methanol.

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 54-70232

$[\alpha]_D^{20} -10.3^\circ$ (C=1.11, methanol)

Anal. Calcd. for $C_{16}H_{23}O_4N$: C, 68.12; H, 7.31; N, 4.41

Found: C, 67.95; H, 7.30; N, 4.39

The optical purity of the product is 36.8%.

[The pure product of 1- α -(3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)-4-hydroxybenzyl alcohol exhibits mp. 166°C (decomposition) and $[\alpha]_D^{20} -28^\circ$ (C=1, methanol).]